

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/004681 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/00, 9/70

HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2 A, 56567
Neuwied (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006146

(74) Anwalt: SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-
Systeme AG, - Patentabteilung -, Postfach 15 25, 56605
Andernach (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Juni 2003 (12.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, IL,
IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(30) Angaben zur Priorität:
102 30 558.7 5. Juli 2002 (05.07.2002) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): WESSLING, Werner
[DE/DE]; Beethovenstrasse 4, 56579 Rengsdorf (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/004681 A1

(54) Title: COMBINATION THERAPY AND MEANS FOR CARRYING OUT SAID THERAPY

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSTHERAPIE UND MITTEL ZU SEINER DURCHFÜHRUNG

(57) Abstract: Disclosed is a combination therapy comprising permanent administration of a transdermal therapeutic system (TTS) in order to provide a patient with a basic supply of a pharmaceutical agent and initial administration of the same pharmaceutical agent by means of a spray, allowing the lag time observed in a TTS therapy to be reduced. Also disclosed is a set comprising a TTS and a spray for the inventive combination therapy.

(57) Zusammenfassung: Es wird eine Kombinationstherapie beschrieben, die eine Dauerverabreichung eines Transdermalen Therapeutischen Systems (TTS) zur Basisversorgung eines Patienten mit einem pharmazeutischen Wirkstoff und eine anfänglichen Verabreichung desselben pharmazeutischen Wirkstoffs mittels eines Sprays umfasst. Hierdurch kann die bei einer Therapie mit einem TTS beobachtete lag-time verkürzt werden. Offenbart wird auch ein Set umfassend ein TTS und ein Spray für diese Kombinations-therapie.

Kombinationstherapie und Mittel zu seiner Durchführung

- 5 Die Erfindung betrifft die Applikation von Arzneistoffen. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf eine Kombinationsbehandlung mittels TTS und gleichzeitiger Behandlung mittels eines Aerosols (Spray, Dosieraerosol, Arzneimitteldosieraerosol), wobei die Wirkung des Arzneimittels ohne oder nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Besonders vorteilhaft ist die Kombination zur Behandlung von
- 10 schweren oder chronischen Schmerzen, da auch bei Basistherapie so genannte Durchbruchsschmerzen auftreten können, die eine rasche Gabe von Arzneistoffen, in diesem Falle Analgetika, erfordern. Die Kombinationstherapie umfasst somit eine Dauerverabreichung eines Transdermalen Therapeutischen Systems (TTS) zur Basisversorgung eines Patienten mit einem pharmazeutischen Wirkstoff und eine
- 15 anfängliche Verabreichung des selben pharmazeutischen Wirkstoffs mittels eines Aerosols. Hierdurch kann die bei einer Therapie mit einem TTS beobachtete lag-time verkürzt werden. Offenbart wird auch ein Set umfassend ein TTS und ein Aerosol für diese Kombinationstherapie.
- 20 Den zweifellos großen Vorteilen, die die transdermale Applikation von Arzneistoffen (pharmazeutischen Wirkstoffen, Pharmaka) aufweist, steht oft als Nachteil nicht nur die qualitative und quantitative Limitierung von Arzneistoffen, die über die Haut aufgenommen werden kann, gegenüber, sondern auch, dass die Resorption durch die Haut nur mit großer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Dem Fachmann ist bekannt,
- 25 dass die Haut kein Resorptionsorgan ist, sondern vielmehr die Aufgabe hat, dass Eindringen von Fremdkörpern, also auch von Arzneistoffen, zu verhindern. Da dem Fachmann dieser Tatbestand bekannt ist, wurde der Begriff der sog. lag-time geprägt. Hierunter versteht man die Zeit, die zwischen der ersten Applikation eines transdermal applizierbaren Arzneimittels, z. B. eines Transdermalen
- 30 Therapeutischen Systems (TTS), und dem ersten Auftreten einer messbaren Plasmakonzentration bzw. dem ersten Auftreten der erwarteten physiologischen Wirkung des Pharmakons liegt. Diese lag-time ist dann besonders kritisch, wenn ein Arzneistoff nicht nur chronisch zur Daueranwendung, d. h. über einen längeren Zeitraum appliziert werden soll, sondern wenn gleichzeitig auch gefordert ist, dass

seine Wirkung möglichst unmittelbar nach der ersten Applikation des Arzneimittels eintreten soll, z. B. bei der Gabe von zentral wirksamen Schmerzmitteln. Zwar lässt sich die nachteilige lag-time dadurch umgehen bzw. verkürzen, dass man bei der erstmaligen Applikation eines TTS oder bei durchbrechenden Schmerzen zusätzlich ein Arzneimittel mit schneller Wirkstofffreisetzung verabreicht, z. B. eine orale Lösung oder eine intravenöse Injektion. Eine solche kombinierte Applikation ist jedoch nicht unproblematisch, da eine intravenöse Injektion zwingend von einem Arzt vorgenommen werden muss. Die Gabe von Tabletten bei gleichzeitiger Applikation von TTS ist auch nicht hilfreich, da auch die orale Absorption von Opiaten nur verzögert einsetzt. Eine Alternative wäre die Gabe von Lösungen; nachteilig ist hier aber, dass dem Patienten die Dosierung überlassen wird, was im Falle von Opiaten problematisch ist (Suchtpotential der Opiate).

Daher wurde gleichzeitig mit Beginn der Entwicklung der Therapie mittels dermalen bzw. transdermalen Applikation nach Wegen gesucht, den durchbrechenden Schmerz dadurch zu behandeln, dass die TTS mit Ultraschall oder durch Wärmeentwicklung behandelt werden. Diese Verfahren haben den Nachteil, dass sie nicht einfach sind. Sie haben sich daher in der Praxis nicht durchgesetzt, denn bisher gibt es weder ein Ultraschall unterstütztes TTS noch ein TTS, das mit einem Wärmeelement ausgerüstet ist.

Andere Möglichkeiten zur Erhöhung der Resorptionsrate von Arzneistoffen bestehen im Entfernen des Stratum Comeums durch Laserbehandlung oder durch wiederholtes Aufkleben und Abreißen von Klebestreifen, dem sog. Stripping. Diese beiden Behandlungsmethoden verkürzen zwar ebenfalls die lag-time, bei diesen Verfahren ist jedoch nachteilig, dass nicht nur das erwünschte Penetrieren des Arzneistoffs, sondern auch ein unerwünschtes Eindringen anderer Bestandteile des Arzneimittels sowie von Mikroorganismen, wie Bakterien, Pilzsporen etc. in den menschlichen Körper erleichtert wird. Das Verfahren hat ferner den Nachteil, dass das TTS abgenommen werden muss um die Haut zu „strippen“. Unter Fachleuten ist aber bekannt, dass das Abziehen eines TTS zum Verlust der Klebkraft führt, da die oberste Hautschicht ebenfalls mit entfernt wird, die auf dem Kleber des TTS ruht.

Ein weiterer Weg, die dermale Resorptionsgeschwindigkeit zu verbessern, besteht in der Anwendung von Strom. Dieses unter dem Begriff Iontophorese bekannte Verfahren kann, wie dem medizinischen Fachmann bekannt ist, nicht schmerzfrei angewendet werden. Ebenfalls nicht schmerzfrei angewandt werden kann das sogenannte Stachelpflaster. Diese Form eines dermalen Arzneimittels wird mit Kanülen, die die Haut durchdringen, am Körper fixiert. Die Wirkstoffabgabe erfolgt durch die Kanülen, die gleichzeitig als Fixierhilfe dienen. Es ist offensichtlich, dass hierbei nicht mehr von dermalen bzw. transdermalen Applikation im klassischen Sinne des Wortes die Rede sein kann, sondern von subkutaner Injektion eines Arzneistoffes, mit all ihren bekannten Nachteilen (Notwendigkeit von sterilen Kanülen, keine protahierte Abgabe etc.).

Eine auf den ersten Blick interessante Alternative stellt die sogenannte Phonophorese oder Sonophorese dar. Darunter versteht man die Einschleusung von Arzneistoffen durch die lebende Haut in darunter gelegene Gewebe mittels Ultraschall. Über eine Anzahl von verschiedenen Studien in Orthopädie und Sportmedizin hinaus ist eine routinemäßige therapeutische Anwendung nicht bekannt.

Die Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Therapieverfahrens und eines Mittels zur Durchführung dieses Verfahrens, bei dem ein Arzneistoff einem Patienten zur Daueranwendung, d. h. über einen längeren Zeitraum verabreicht werden soll, wobei gleichzeitig die Wirkung möglichst unmittelbar nach der ersten Verabreichung eintreten soll. Mit anderen Worten: Die lag-time soll minimiert werden. Weiterhin soll in Zeiträumen, die während der Daueranwendung auftreten und durch einen erhöhten Arzneistoffbedarf gekennzeichnet sind, eine zusätzliche Arzneistoffgabe mit minimaler lag-time bewerkstelligt werden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren, das die gleichzeitige Verabreichung (Applikation) eines Transdermalen Therapeutischen Systems (TTS) mit einem ersten Arzneistoff und eines Sprays (Aerosol), das entweder den selben Arzneistoff enthält wie das TTS oder einen zweiten Arzneistoff, der zumindest für die selbe Indikation geeignet ist, umfasst. Während anschließend ein TTS für die Daueranwendung über einen längeren Zeitraum verabreicht werden kann (zur

Deckung des Basisbedarfs), wird das Aerosol einmalig zu Beginn der Therapie und ggf. zusätzlich in Zeiträumen, die während der Dauernanwendung auftreten und durch einen erhöhten Arzneistoffbedarf gekennzeichnet sind, für eine Bolusgabe eingesetzt.

5

In einer besonderen Ausführungsform des Verfahrens wird dieses zur Behandlung von Schmerzen angewendet. Bei diesen Schmerzen kann es sich um chronische und / oder akute Schmerzzustände handeln.

- 10 Im Nachfolgenden sollen die verwendeten Fachbegriffe näher erläutert werden. Dem Fachmann ist der Begriff Arzneimittel bekannt. Hierunter versteht man Stoffe oder Stoffgemische für die Human- oder Tiermedizin. Sie bestehen aus dem oder den pharmazeutischen Wirkstoffen sowie weiteren üblichen Bestandteilen, die diesen Wirkstoff pharmazeutisch verwendbar machen. Die pharmazeutischen Wirkstoffe, die
- 15 erfindungsgemäß genutzt werden können, sind solche, die transdermal applizierbar sind, da auch diese erwarten lassen, dass sie über die Mukosa des Mundes, der Lungen oder der Nasenschleimhaut rasch resorbiert werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die Wirkstoffe, vorzugsweise Opiode hochwirksam sind, d. h. dass die Tagesdosis im Milligrammbereich liegt und dass ihre pharmazeutisch akzeptablen
- 20 Salze gut wasserlöslich sind (vorzugsweise größer 10 %).

Mit Analgetika sind im Sinne der vorliegenden Erfindung Arzneistoffe gemeint, die in therapeutischen Dosen die Schmerzempfindung verringern oder unterdrücken.

- Hierzu zählen insbesondere zentral angreifende stark wirksame Analgetika, die sog.
- 25 Opiode. Zu dieser Gruppe von pharmazeutischen Wirkstoffen zählen u. a. Morphin, Heroin und weitere Derivate des Morphins. Dihydromorphinderivate, wie Hydromorphon, Oxycodon, Morphinanderivate wie Levorphanol, Buprenorphin, Analgetika der Pethidin Gruppe, wie Pethidin, Ketobemidon, Methadon und Derivate wie Levomethadon, Dextromoromit, Fentanyl und seine Derivate,
- 30 Benzomorphanderivate wie Pentazozin und Phenylaminocyclohexinlderivate wie Tilidin.

Es liegt auf der Hand, dass die praktische Anwendung der vorliegenden Erfindung von besonderer Bedeutung für die Gabe von Analgetika ist, da es im akuten

Schmerzzustand für den Patienten unzumutbar ist, bis zum Ende der lag-time zu warten bis die Wirkung des Arzneimittels einsetzt. In einem solchen Fall kommt als akzeptable lag-time ein Zeitraum von bis zu wenigen Minuten in Frage.

- 5 Die erfindungsgemäße Vorrichtung zur transdermalen Therapie umfasst ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) enthaltend einen ersten Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit und ein Spray (Aerosol), das diesen ersten Wirkstoff oder ggf. einen anderen Wirkstoff, der zumindest für dieselbe Indikation geeignet ist, vorzugsweise in Form eines gut wasserlöslichen Salzes
- 10 enthält. Die Vorrichtung liegt vorzugsweise als ein Set vor, das mindestens ein TTS und mindestens ein Aerosol enthält. In einer weiteren Ausführungsform ist das TTS schichtförmig aufgebaut und kann eine Schicht eines druckempfindlichen Haftklebers, eine poröse Schicht oder eine Schicht aus einem Hydrogel enthalten. Die Vorrichtung kann als pharmazeutischen Wirkstoff mit geringer
- 15 Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum enthalten.

- Beim Aerosol kann es sich, ohne die Erfindung einzuschränken, um ein Nasenspray oder ein Spray zur oralen Gabe handeln. Bei dem ggf. verwendeten anderen Wirkstoff kann es sich um ein pharmakologisch gleichwirkendes Arzneimittel
- 20 handeln, im Fall von Analgetika z. B. um ein anderes Opioid.

- Die Erfindung wird durch das folgende Beispiel erläutert. Ein Buprenorphin enthaltendes TTS, wie in der DE 39 39 376 beschrieben, wird einem Schmerzpatienten appliziert. Gleichzeitig erhält der Patient ein Spray zur nasalen
- 25 oder oralen Applikation, das eine 10 %-ige wässrige Lösung von Buprenorphintartrat und einem Verdickungsmittel (Kollidon) enthält. Die hohe Konzentration des Arzneistoffes in dem Spray ermöglicht es, dass der Patient bei durchbrechenden Schmerzen durch die Gabe eines oder mehrerer Dosierstöße in den Rachenraum oder in die Nase durch rasche Resorption des wasserlöslichen Salzes eine
- 30 unmittelbare Erleichterung im akuten Schmerzzustand erfährt.

Patentansprüche

- 5 1. Verfahren zur Verabreichung eines pharmazeutischen Wirkstoffs an einen Patienten, der auf die Verabreichung dieses Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum angewiesen ist, umfassend
- 10 a) Applizieren eines Transdermalen Therapeutischen Systems (TTS) enthaltend den besagten Wirkstoff zu Beginn des längeren Zeitraums, und
- b) gleichzeitiges, einmaliges Verabreichen dieses Wirkstoffs oder eines anderen Wirkstoffs, der für dieselbe Indikation geeignet ist, in Form eines Aerosols.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass während des längeren Zeitraums in regelmäßigen Abständen weitere Transdermale Therapeutische Systeme zur Aufrechterhaltung des Basisversorgung des Wirkstoffs verabreicht werden.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass während des längeren Zeitraums mindestens ein Zeitabschnitt mit einem erhöhten Bedarf des Wirkstoffs für den Patienten auftritt, dadurch gekennzeichnet, dass während dieses mindestens einen Zeitabschnitts ein mindestens einmaliges weiteres Verabreichen dieses Wirkstoffs oder eines anderen Wirkstoffs, der für dieselbe Indikation geeignet ist, in Form eines Aerosols als Bolusgabe erfolgt.
- 25 4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Patient, der auf die Verabreichung eines Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum angewiesen ist, unter den Symptomen von Schmerzen, Asthma, Diabetes, Herzinfarktrisiko, Nikotinentwöhnung oder Parkinson'scher Krankheit leidet.
- 30 5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Wirkstoff um ein Analgetikum, ein Broncholytikum, ein Antidiabetikum, einen Vasodilator, ein Entwöhnungsmittel oder ein Parkinsonmittel handelt.

6. Set umfassend ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) enthaltend einen ersten Wirkstoff und ein Aerosol enthaltend den ersten Wirkstoff oder einen anderen Wirkstoff, der für die selbe Indikation geeignet ist.
7. Set nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Wirkstoff aus der Gruppe umfassend Analgetika, Broncholytika, Antidiabetika, Vasodilatoren, Entwöhnungsmittel und Parkinsonmittel ausgewählt ist.
8. Verwendung eines pharmazeutischen Wirkstoffs zur Herstellung eines Sets aus:
 - a) mindestens einem Transdermalen Therapeutischen System (TTS) enthaltend diesen Wirkstoff, und
 - b) mindestens einem Aerosol enthaltend denselben Wirkstoff oder einen anderen Wirkstoff, der für die selbe Indikation geeignet ist, zur Behandlung eines Patienten, der auf die Verabreichung dieses Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum angewiesen ist, wobei das Transdermale Therapeutische System (TTS) und gleichzeitig der besagte Wirkstoff oder der andere Wirkstoff, der für dieselbe Indikation geeignet ist, in Form eines Aerosol zu Beginn des längeren Zeitraums appliziert werden.
9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Patient, der auf die Verabreichung eines Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum angewiesen ist, unter den Symptomen von Schmerzen, Asthma, Diabetes, Herzinfarktrisiko, Nikotinentwöhnung oder Parkinson'scher Krankheit leidet.
10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Wirkstoff um ein Analgetikum, ein Broncholytikum, ein Antidiabetikum, einen Vasodilator, ein Entwöhnungsmittel oder ein Parkinsonmittel handelt.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 721 257 A (R.W.BAKER ET AL.) 24 February 1998 (1998-02-24) claims ---	1-10
X	WO 97 39741 A (PHARMACIA&UPJOHN) 30 October 1997 (1997-10-30) claims ---	1-10
X	WO 94 16754 A (MIRIS) 4 August 1994 (1994-08-04) claims -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 2003

Date of mailing of the international search report

29/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/06146

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 1-5 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06146

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5721257	A	24-02-1998	US	5593684 A	14-01-1997
			US	5362496 A	08-11-1994
WO 9739741	A	30-10-1997	AU	2187197 A	12-11-1997
			WO	9739741 A1	30-10-1997
			ZA	9703016 A	04-11-1997
WO 9416754	A	04-08-1994	AU	6097394 A	15-08-1994
			EP	0681490 A1	15-11-1995
			WO	9416754 A1	04-08-1994
			US	5934272 A	10-08-1999
			US	5819726 A	13-10-1998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/00 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 721 257 A (R.W.BAKER ET AL.) 24. Februar 1998 (1998-02-24) Ansprüche	1-10
X	WO 97 39741 A (PHARMACIA&UPJOHN) 30. Oktober 1997 (1997-10-30) Ansprüche	1-10
X	WO 94 16754 A (MIRIS) 4. August 1994 (1994-08-04) Ansprüche	1-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/09/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 1-5 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/JP 03/06146

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5721257	A	24-02-1998	US	5593684 A	14-01-1997
			US	5362496 A	08-11-1994
WO 9739741	A	30-10-1997	AU	2187197 A	12-11-1997
			WO	9739741 A1	30-10-1997
			ZA	9703016 A	04-11-1997
WO 9416754	A	04-08-1994	AU	6097394 A	15-08-1994
			EP	0681490 A1	15-11-1995
			WO	9416754 A1	04-08-1994
			US	5934272 A	10-08-1999
			US	5819726 A	13-10-1998